

166823-57-0 166823-58-1 166823-59-2 166823-60-5

L50 ANSWER 2 OF 22 HCAPLUS COPYRIGHT 1995 ACS

1995:705378 Document No. 123:123154 pharmaceutical compositions  
containing zidovudine and HIV-reverse transcriptaseinhibitors. (Wellcome Foundation, USA). (Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP  
07109221 A2 950425 Heisei, 9 pp.) (Japanese). CODEN: JKXXAF.

APPLICATION: JP 94-65248 940401. PRIORITY: GB 93-7013 930402.

AB Pharmaceutical compns. contain zidovudine and HIV-reverse  
transcriptase inhibitors that induce mutation at the position 184 of  
a gene encoding HIV-reverse transcriptase and that enhance  
the zidovudine activity. The inhibitors are oxathiolane nucleosides  
, i.e. lamivudine and FTC. Formulations (tablets, injections,  
syrops, suppositories) are given.

IT 145359-60-0

RL: BAC (Biological activity or effector, except adverse); THU  
(Therapeutic use); BIOL (Biological study); USES (Uses)

(pharmaceutical compns. contg. zidovudine and HIV

9510922/-reverse transcriptase inhibitors)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-109221

(43) 公開日 平成7年(1995)4月25日

(51) Int.Cl. <sup>4</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/505	A E D	9454-4C		
31/70	A D Y	9454-4C		
C 0 7 D 411/04				
// (A 6 1 K 31/70				
31: 505)				

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 9 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平6-65248	(71) 出願人	592241054 ザ・ウエルカム・ファンデーション・リミ テッド THE WELLCOME FOUNDA TION LIMITED イギリス国、エヌダブリュ1・2ビービ ー、ロンドン、ユーストン・ロード 160、 ユニコーン・ハウス
(22) 出願日	平成6年(1994)4月1日	(74) 代理人	弁理士 鈴江 武彦
(31) 優先権主張番号	9 3 0 7 0 1 3 . 4		
(32) 優先日	1993年4月2日		
(33) 優先権主張国	イギリス (G B)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 治療的組合せ

(57) 【要約】

【目的】ジドブジン耐性HIVポピュレーションのジドブジンに対する感受性を高めるためのHIV-RT阻害剤を提供する。

【構成】RTをコードする配列に184位における突然変異を誘発する阻害剤であるHIV-RT阻害剤。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 ヒト免疫不全ウイルス逆転写酵素（HIV-RT）の突然変異誘発性阻害剤であって、184位のメチオニン残基がバリン又はイソロイシン残基で置換される突然変異を逆転写酵素（RT）をコードする配列に誘発することを持徴とする、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）ポピュレーションのジドブジンまたはその生理学的機能性誘導体の抗ウイルス感受性を高めるか又は維持させるために用いる阻害剤。

【請求項2】 抗ウイルス性オキサチオランヌクレオシドである請求項1記載の阻害剤。

【請求項3】  $(-)-2', 3'-ジデオキシチアチン$ 及び $(-)-2', 3'-ジデオキシ-5-フルオロ-3'-チアチン$ から選ばれる請求項2記載の阻害剤。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、ジドブジン（zidovudine）と、ジドブジンによる攻撃に対して耐性のあるヒト免疫不全ウイルス（HIV）ポピュレーションに対するジドブジンの抗ウイルス活性を高める作用を有する薬剤を含むHIV感染症治療のための治療的組合せに関する。

【0002】

【従来の技術】ジドブジンは、化学名を3'-アジド-3'-デオキシチミジンといい、後天性免疫不全症候群（AIDS）、AIDS関連複合体（ARC）のような関連の臨床的状態を含むHIV感染の治療又は予防また無症候性HIV感染患者又は抗HIV抗体陽性患者の治療のための重要な有用な化学療法薬として今では確立している。

【0003】そのような感染及び状態の治療においてジドブジンが広範に臨床で使用されるにつれ、長期間に渡る治療の後、ウイルスがジドブジンに対してあるレベルの耐性、従ってこの薬剤に対する感受性の喪失を発現するケースが何例かあることが認められてきた。

【0004】他の抗HIV化学療法剤が提案され調査されたが、これらの薬剤のほとんどがジドブジンの持つ効能と安全性を併せ持っていない。これらの薬剤の中には、イン・ビトロで有用な抗HIV活性を持つことが見出し出された各種HIV逆転写酵素の非ヌクレオシド阻害剤がある。ヌクレオシド阻害剤とは対照的にこれらの化合物はその阻害効果を発揮させるためにイン・ビボではホスホリル化される必要がないが、それらを用いることによりウイルスの耐性、すなわちウイルスによるこの化合物への抗ウイルス感受性の喪失を急速に誘発することがわかってきた。他の薬剤には、例えばヨーロッパ特許明細書第382526号記載のヌクレオシド、特に、別名3TC又はラミブジン（lamivudine）として知られている $(-)-2', 3'-ジデオキシ-3'$

チアチン、及びPCT特許明細書WO92/14743に記載のヌクレオシド、特に、別名FTCとして知られている $(-)-2', 3'-ジデオキシ-5-フルオロ-3'-チアチン$ のような、オキサチオラン残基を糖残基の代わりに持つ抗ウイルスヌクレオシド類似体が含まれる。これらの化合物は上記の特許明細書に記載されているようにして調製することができる。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、HIVウイルスによるジドブジンに対する耐性の発現という抗HIV治療が直面する問題を解決することを課題とする。

【0006】

【課題を解決するための手段】特に本発明者らは、逆転写酵素（RT）をコードする配列（RT coding sequence）に184位におけるメチオニン残基がバリン又はイソロイシン残基で置き換えられる突然変異を誘発するHIV逆転写酵素（HIV-RT）の阻害剤で上記ウイルスポピュレーションを処理することによりHIVポピュレーションによる耐性の発現と持続を減少又は阻止できること、すなわちHIVウイルスポピュレーションのジドブジンに対する感受性を高めることができることを見いだした。以下このような阻害剤を「突然変異誘発性HIV-RT阻害剤」と呼ぶ。

【0007】上述のタイプの突然変異を誘発するHIV-RT阻害剤の例には上述のタイプのオキサチオランヌクレオシド類が含まれる。

【0008】すなわち、本発明によれば、

(a) HIVポピュレーションのジドブジンに対する抗ウイルス感受性を向上させるか又は維持するために用いる突然変異誘発性HIV-RT阻害剤又はその生理学的機能性誘導体；

(b) HIV感染、特にジドブジン耐性HIV感染の治療又は予防のための治療的組合せであって、ジドブジン又はその生理学的機能性誘導体、及び突然変異誘発性HIV-RT阻害剤を含み、ジドブジンに対するHIVポピュレーションの抗ウイルス感受性を該阻害剤により向上させるかまたは維持する治療的組合せ；

(c) ジドブジン又はその生理学的機能性誘導体に対するHIVポピュレーションの抗ウイルス感受性を向上させるか又は維持する方法であって、該ポピュレーションを突然変異誘発性HIV-RT阻害剤の有効量と接触させることを含む方法；

(d) ジドブジンに対して耐性のあるHIV感染を持つ被検者（例えばヒト）を治療する方法であって、該被検者に対しジドブジン又はその生理学的機能性誘導体及び突然変異誘発性HIV-RT阻害剤の組合せを投与することを含む方法；

(e) ジドブジンに対して耐性のあるHIV感染症に対するHIV治療で用いるための突然変異誘発性HIV-RT阻害剤；

(f) ジドブジンはその生理学的機能性誘導体に対し耐性のあるHIVポピュレーションの感受性を向上させる方法であって、該ウイルスを突然変異誘発性HIV-RT阻害剤で処理することを含む方法が提供される。

【0009】患者におけるHIVポピュレーションのジドブジンに対する感受性の向上又は維持は、例えば該薬剤の相対的な臨床的効能の観察及び/又は該患者の適当な生物学的材料(例えば血漿)の検体中のウイルス又はそのマーカーのレベルの分析的測定及び/又は患者から得られたウイルスの細胞培養におけるイン・ビトロでの抗ウイルス感受性の測定等、従来により容易に測定できることが認識されよう。

【0010】イン・ビトロにおける継代実験によって、HIVが、FTCや3TCのようなオキサチオランヌクレオシドに対して急速に耐性を獲得することが認められた。したがって、ジドブジン耐性HIV株の中にM184のVへの突然変異(M184 to V mutation)を導入することにより(HIVRTMC)、FTCに対する耐性の上昇が得られた(IC<sub>50</sub>値が0.64μMから>500μMに上昇した)のに対して、該ウイルスはジドブジンに対して耐性が低くなった(IC<sub>50</sub>値が1.26μMから0.17μMに減少した)。Y181のCへの(Y181 to C)突然変異は、M184のVへの突然変異と共にこのジドブジン耐性ウイルスに導入されると、ジドブジン感受性の向上に対するより顕著な効果があった。このような突然変異ウイルス株は、今やオキサチオランヌクレオシド及び非ホスホリル化HIV-RT阻害剤に対して共耐性であったが、ジドブジンに対しては完全に感受性を備えたものとなった(ジドブジンに対するIC<sub>50</sub>値が、1.26から0.04に減少した)。

【0011】本発明によれば、突然変異誘発性HIV-RT阻害剤は、ジドブジンに対するジドブジン耐性HIVポピュレーションの抗ウイルス感受性を高めるために用いることができるし、あるいはジドブジン耐性が誘発されていないHIVポピュレーションの抗ウイルス感受性を維持するために用いてもよい。

【0012】突然変異誘発性HIV-RT阻害剤は、181位のチロシン残基がシステインで置換される突然変異をRTをコードする配列中に誘発するHIV-RTの阻害剤、例えば非ホスホリル化HIV-RT阻害剤、すなわちHIV-RTの阻害をおこない得るためにイン・ビトロでホスホリル化されることを必要としない阻害剤と共に用いてもよい。

【0013】本発明と共に用いてもよい非ホスホリル化HIV-RT阻害剤の具体例には、以下のものが含まれる。

【0014】a) 例えば、パウエルズ(Pauwels)らによりネイチャー(Nature)、343、470-474(1990)やヨーロッパ特許明細書第3

84522号に記載されている、テトラヒドロ-イミダゾ[4,5,1-jk][1,4]-ベンゾジアゼピン-2(1H)-オン類及びテトラヒドロ-イミダゾ[4,5,1-jk][1,4]-ベンゾジアゼピン-2(1H)-チオン類(いわゆる「TIBO」誘導体類)。

【0015】本発明に用いられる特に好ましいTIBO誘導体は、上で引用されている「クロロ-TIBO」(R-82913)である。

10 【0016】b) 例えばメルルッジ(Merluzzi)らによりサイエンス(Science)、250、1411-1413(1990)及びヨーロッパ特許明細書第429987号に記載されているジピリドジアゼピノン類。

【0017】この種の化合物の例は、ネビラピン(nevirapine)(BIRG-587)として知られている化合物、すなわち1-サイクロプロピル-5,11-ジヒドロ-4-メチル-6H-ジピリド[3,2-b:2',3'-e][1,4]ジアゼピン-6-オンである。

20 【0018】c) 例えばゴールドマン(Goldman)らによりProc. Nat. Acad. Sci. 88、6863-6867(1991)及びヨーロッパ特許明細書第462800号に記載されているビリジノン類(いわゆる「L-薬剤(drugs)」)。

【0019】この種の化合物の例はL-697、639、すなわち3-[[4,7-ジメチル-2-ベンゾオキサゾリル)メチル]アミノ]-6-エチル-6-メチル-2(1H)ビリジノンである。

30 【0020】d) 例えばロメロ(Romero)らによりProc. Nat. Acad. Sci., 8806-8810(1991)及び国際特許明細書第WO91/09849号に記載されているビス(ヘテロアリール)ビペラジン類(いわゆる「BHAPS」)。

【0021】この種の化合物の例はU-87201、すなわち1-[3-(エチルアミノ)-2-ビリジニル]-4-[(5-メトキシ-1H-インドール-2-イル)カルボニル]-ビペラジンである。

40 【0022】e) 例えばババ(Baba)らによりProc. Nat. Acad. Sci., 88、2356-2360(1991)及びヨーロッパ特許明細書第420763号に記載されている5-エチル-6-(フェニルチオ)ウラシル誘導体類(いわゆる「HEPT」化合物類)。

【0023】f) 例えばヨーロッパ特許明細書No. 530994に記載されているキナゾリン誘導体類。

【0024】g) 例えばProc. Natl. Acad. Sci. 90、1711-15、(1993)に記載されているアニリノフェニルアセトアミド誘導体類。

【0025】184位突然変異誘発性HIV-RT阻害

剤には、例えばヨーロッパ特許明細書No. 382526に記載のヌクレオシド類、特に別名3TCスはラミブジンとして知られている(ー)-2', 3'-ジデオキシ-3'-チアチジン、及びPCT特許明細書No. WO92/14743に記載のヌクレオシド類、特に別名FTCとして知られている(ー)-2', 3'-ジデオキシ-5-フルオロ-3'-チアチジンのように、糖残基の代わりにオキサチオラン残基を持つ抗ウイルスヌクレオシド類似体類が含まれる。これらの化合物は、上記の特許明細書に記載されるようにして調製することができる。

【0026】本発明の特に好ましい態様は、非ホスホリル化HIV-RT阻害剤及びラミブジン又はFTCのような184位突然変異誘発性HIV-RT阻害剤をジドブジンと共に用いることを含む。この二つのタイプのHIV-RT阻害剤を組合せて用いることにより、HIVポピュレーションによりジドブジンに対する耐性が発現及び維持されることを減少又は阻止する上で非常に有意な効果がもたらせられる。

【0027】ジドブジンの「生理学的機能性誘導体」とは、薬学的に許容され得るジドブジンの塩、エステル又はエステルの塩、又は治療対象に投与したとき、(直接的又は間接的に)ジドブジン又はその活性代謝物又は残基を提供することのできる他の化合物を意味する。

【0028】本発明による好ましいエステルには、エステル基の非カルボニル部分が直鎖又は分岐鎖のアルキル、例えばn-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、アルコキシアルキル(例えばメトキシメチル)、アラルキル(例えばベンジル)、アリールオキシアルキル(例えばフェノキシメチル)及びアリール(例えばフェニル)から選ばれるカルボン酸エステル；アルキル又はアラルキルスルホニル(例えばメタンスルホニル)のようなスルホネートエステル；アミノ酸エステル(例えばL-バリンエステルまたはL-イソロイシルエステル)；ジカルボン酸エステル(例えばヘミスクシネート)及びモノ、ジ又はトリホスフェートエステル等が含まれる。ホスフェートエステルは更に、例えばC<sub>1-20</sub>のアルコール又はその反応性誘導体によって、または2, 3-ジ(C<sub>6-24</sub>)アシルグリセロールによってエステル化されてもよい。

【0029】そのようなエステルに存在するいずれものアルキル部分は1ないし18個の炭素原子、特に1ないし4個の炭素原子を持つことが有利である。そのようなエステルに存在するいずれものアリール部分は、例えばハロゲン、C<sub>1-4</sub>のアルキル、C<sub>1-4</sub>のアルコキシ又はニトロで置換されていてもよいフェニル基を含むことが有利である。

【0030】薬学的に許容され得る塩には、例えばアルカリ金属(例えばナトリウム)の塩、アルカリ土類金属(例えばマグネシウム)の塩、アンモニウム及びNX<sub>4</sub>

(XはC<sub>1-4</sub>のアルキル)のような適当な塩基から誘導された塩基の塩が含まれる。薬学的に許容され得る酸付加塩には、酢酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、イソチオン酸、ラクトビオン酸(lactobionic acid)及びコハク酸のような有機カルボン酸の塩；メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸及びp-トルエンスルホン酸のような有機スルホン酸の塩及び塩酸、硫酸、リン酸及びスルファミン酸のような無機酸の塩を含む。

10 【0031】本発明に従って治療又は予防することのできるウイルス感染症及び関連の臨床状態の例としては、HIV、例えばHIV-1またはHIV-2感染症のようなヒトレトロウイルス感染症、例えばHTLV-I又はHTLV-IIの感染症のようなヒトT細胞リンパウイルス(HTLV)が含まれる。本発明の組合せは、AIDS、及びAIDS関連複合体(ARC)、進行性全身性リンパ節症(progressive generalized lymphadenopathy)(PGL)、多発性硬化症(multiple sclerosis)又は局所不全対麻痺(topical paraparesis)のようなAIDS関連神経性状態、血小板減少性紫斑病(thrombocytopenic purpura)のような抗HIV抗体陽性及びHIV陽性状態等のAIDS関連の臨床状態に対する治療に特に有用である。本発明の組み合わせはまた、乾癬の治療に用いることもできる。本発明の組み合わせには、HIV関連又はHIVによって引き起こされた疾患又は無症状の感染症の治療に特に適用できる事がわかった。

30 【0032】本発明に従えば、本発明の組合せの各成分は、同時に、又は順次投与できる。しかしながら、後者の場合各成分は、ジドブジンに対するHIVポピュレーションの抗ウイルス感受性の向上が保証されるに十分な短い間隔で投与されるべきである。

【0033】本発明の組合せの利点の一つは、さもないれば薬剤によるそのような治療からは除外されるであろうジドブジン耐性HIV感染の被検者を治療することができることである。

40 【0034】ジドブジン及び/又は突然変異誘発性HIV-RT阻害剤は、本発明に従って上記感染症又は状態の治療のための他の治療薬と共に用いてもよい。そのようなさらなる治療薬の例には、例えば2', 3'-ジデオキシチジン、2', 3'-ジデオキシアデノシン及び2', 3'-ジデオキシイノシンのような2', 3'-ジデオキシヌクレオシド、カルボビル(carbovir)、2', 3'-ジデヒドロチミジン、非環式ヌクレオシド(例えばアサイクロビル(acyclovir)、RO-31-8959のようなプロテアーゼ阻害剤、シス-1-(2-ハイドロキシメチル)-1, 3-オキサチオラン-5-イル)シトシン(3TC)のよ

うなオキサチオランヌクレオシド類似体、 $\alpha$ -インターフェロンのようなインターフェロン、アロベネシドのような腎排泄阻害剤、ジビリダモールのようなヌクレオシド転移阻害剤、さらにはインターロイキン11、顆粒状マクロファージコロニー促進ファクター及びエリスロポエチンのようなイムノモジュレーター (immunomodulator)、ホスホノギ酸、可溶性CD4及びそれらの遺伝子工学的誘導体のようなHIV感染または関連の病状の治療に有効な薬剤が含まれる。このような組合せ治療の各成分化合物は、別々の製剤又は組み合わせた製剤により同時に投与されてもよいし、例えば順次投与のように組合せの効果が達成されるような別々の時点で投与されてもよい。

【0035】本発明に従って用いられる化合物は、慣用の方法で哺乳類に投与できる。上述のように、上記の組合せの各成分は、同時に投与してもよいし（例えば一単位の薬学的製剤で）又は分離して（例えば分離した薬学的製剤で）投与してもよい。一般に、この組合せは局所的、経口、直腸内又は非経口（例えば静脈内、皮下、又は筋肉内）により投与できる。これらの投与経路は、例

えば治療すべき状態の程度や被投与者の個性によって変えてもよいことがわかるであろう。

【0036】従って、本発明に従って用いるジドブジン（又はその生理学的機能性誘導体）の突然変異誘発性HIV-R T阻害剤に対する最適モル比は10:1ないし1:10、好ましくは1:1ないし1:5、最も好ましくは1:3である。

【0037】以下本発明の組合せの各成分を「活性成分」と呼ぶことがある。

【0038】各化合物の投与量は治療される状態や被治療者の体重や状態のような他の臨床要素及び本発明の組合せの成分の投与経路に依存する。投与量の範囲及び成分の比の例は、以下の通りである。

【0039】一般的に、ジドブジン（又はその生理学的機能性誘導体）の適切な投与量は一日当たり被投与者の体重1キログラム当たり3ないし120ミリグラムの範囲で、好ましくは一日当たり被投与者の体重1キログラム当たり6ないし90ミリグラム、最も好ましくは一日当たり被投与者の体重1キログラム当たり10ないし30ミリグラムである。所望の投与量を、2、3、4、5、6、あるいはそれ以上に分割して一日のうちで適当な間隔で投与することが好ましい。これらの分割投与は、例えば総量10ないし1500ミリグラム、好ましくは20ないし1000ミリグラム、最も好ましくは50ないし700ミリグラムの活性成分を1単位投与形に含むような単位投与形で投与してもよい。

【0040】非ホスホリル化HIV-R T阻害剤に関して、投与量は上記の要因に加えて、用いられる個々の阻害剤によって変わる。しかしながら、一般には、1日当りの投与量0.1ないし100ミリグラム/キログラ

ム、例えば1ないし50ミリグラム/キログラムが用いられる。上記の化合物あるいは上記化合物群の好ましい1日の投与量は、クロロ-TIBOでは0.01ないし20、好ましくは0.1ないし5ミリグラム/キログラム、ネビラピン (nevirapine) では0.5ミリグラムないし1グラム/日、L-697,639では1ないし20ミリグラム/キログラム、U-87201では0.1ないし500ミリグラム/キログラム、HEPT化合物では1ないし100、好ましくは1ないし50ミリグラム/キログラムである。

【0041】上記の抗ウイルス性オキサチオランヌクレオシドのような184位突然変異HIV-R T阻害剤に関して、ヨーロッパ特許明細書第382526記載の化合物についての一日の投与量は、1ないし750ミリグラム/キログラム、好ましくは3ないし120ミリグラム/キログラム、特に好ましくは6ないし90ミリグラム/キログラムを含む。PCT特許明細書第WO92/14743号に記載されている化合物についての一日の投与量は、0.1ないし100ミリグラム/キログラム、好ましくは1ないし50ミリグラム/キログラム、特に好ましくは1ないし20ミリグラム/キログラムを含む。

【0042】活性成分は単独で投与することが可能であるが、それらを薬学的製剤として提供することが好ましい。本発明の薬学的製剤は、本発明に従った組合せを1つ又はそれ以上の薬学的に許容され得る担体又は賦形剤及び場合に依りて他の治療薬と共に含む。本発明の組合せの各成分が別々に投与されるとき、それらは一般に一つの薬学的製剤としてそれぞれ提供される。以下、特段の断わりがない限り製剤とは、本発明の組合せ又はその構成成分を含有する製剤をいう。製剤には、経口、直腸内、鼻内、局所（経皮、経頬及び舌下を含む）、腫内、または非経口（皮下、筋肉内、静脈内、及び皮内を含む）投与に適しているものを含む。製剤は、単位投与形で提供されるのも便利であるし薬学の技術分野で周知のいかなる方法で調製されてもよい。そのような方法は、活性成分を一つ又はそれ以上の添加成分を構成する担体と組み合わせる工程を含む。

【0043】一般に、製剤は、活性成分を均一にかつ均密に液体の担体又は細く砕かれた固体の担体又はその両者と組み合わせて、その後必要ならば成形して、調製される。経口投与に適する本発明の製剤は、それぞれが予め決められた量の活性成分を含有するカプセル剤、カシェ剤又は錠剤のような別々の単位として；粉末又は顆粒として水又は非水液体の溶液あるいは懸濁液として、水中油型液体エマルジョン又は油中水型液体エマルジョンとして提供することができる。又活性成分は、巨丸剤、紙剤又はバスタとして提供されてもよい。

【0044】錠剤は、場合に依りて一つ又はそれ以上の添加成分と共に圧縮あるいは造形をすることにより製造

することができる。圧縮された錠剤は、粉末あるいは顆粒のような自由流動の形態にある活性成分を適当な装置中で、場合に応じて結合剤（例えば、ポビドン（povidone）、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、潤滑剤、不活性希釈剤、保存剤、崩壊剤（例えば、デンプングリコール酸ナトリウム、架橋ポビドン、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）、界面活性剤あるいは分散剤と共に混合して圧縮することにより調製できる。成形された錠剤は、適当な装置中で不活性液状希釈剤で湿らせた粉末状化合物の混合物を成形することにより製造することができる。錠剤は、コーティングを施してもよいしあるいは溝をつけてもよく、またその中の活性成分がゆっくりあるいは制御されて放出されるように、例えば所望の放出プロフィールを提供するために異なる割合のヒドロキシプロピルメチルセルロースを用いて、製剤化してもよい。胃以外の消化管の部分で放出がおこなえるように、錠剤は腸用コーティングを施してもよい。

【0045】口内局所投与に適した製剤は、通常はショ糖、アラビアゴム（acacia）又はトラガカント（tragacanth）等の風味のある基剤中の活性成分を含むロゼンジ（lozenge）；ゼラチン及びグリセリン、あるいはショ糖及びアラビアゴムのような不活性な基剤中の活性成分を含む香錠；適当な液体の担体中の活性成分を含むうがい薬を含む。直腸投与の製剤は、例えばココアバター又はサリチレート等を含む適当な基剤を用いた坐剤として提供してもよい。

【0046】局所投与は、経皮イオン導入装置を用いたものでもよい。

【0047】腔内投与に適した製剤は、活性成分に加えて当業者に公知の担体を含むベッサリー、タンポン、クリーム、ジェル、パスタ、泡又はスプレー製剤である。

【0048】非経口投与に適した製剤は、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、及びその製剤を目的の治療対象の血液と等張にする溶質を含有していてもよい等張の滅菌注射剤の水溶液及び非水溶液；懸濁剤及び増粘剤を含んでもよい水及び非水の滅菌懸濁液；及び血液成分又は1つあるいはそれ以上の組織に化合物を指向させるように設

#### 製剤 A

活性成分  
乳糖（イギリス薬局方（B. P.））  
ポビドン（B. P.）  
デンプングリコール酸ナトリウム  
ステアリン酸マグネシウム

mg/錠

250

210

15

20

5

500

#### 製剤 B

活性成分  
乳糖（B. P.）

mg/錠

250

150

\* 計されたリボソーム又はその他の微粒子系を含む。製剤は、例えばアンプル、バイアルのような密封された容器に単位投与量、又は多投与量を入れた形で提供することができ、例えば注射用の水のような滅菌液担体を使用す直前に加えるだけでよいような凍結乾燥の状態で保存できる。そのまま使用するための注射液や懸濁液は、既に述べた種類の滅菌された粉末、顆粒、及び錠剤から調製することができる。

【0049】好ましい単位投与量製剤は、これまでに述べたように、活性成分の一日の投与量又は一日の分割投与量又はその適当な部分量を含んだものである。

【0050】本発明の製剤は、特に上で述べた成分に加えて、例えば経口投与に適する製剤の中には甘味量、増粘剤及び風味剤などのさらなる添加剤が含まれていてもよいように、目的の製剤のタイプを考慮して当該技術分野で慣用の他の成分を含んでもよいことが理解されるべきである。

【0051】本発明の組合せの各化合物は、従来の方法で得ることができる。ジドブジンは、例えば米国特許第4724232号に記載されているようにして調製できる。この米国特許は本開示内容の一部を構成する。ジドブジンは、また、米国 W153233、ミルウォーキー所在のアルドリッチ・ケミカル社（Aldrich Chemical Co.）から入手することができる。

【0052】突然変異誘発性 HIV-RT 阻害剤は、このような阻害剤に関連した上記の引用文献記載の方法に従って調製することができる。

#### 【0053】

【実施例】以下の実施例は、説明のためのみを意図するもので、いかなる場合においても本発明の範囲を制限することを意図するものではない。「活性成分」とはジドブジン及び／又は非スルホリル化 HIV-RT 阻害剤を意味する。

#### 【0054】実施例 1：錠剤

以下の製剤 A、B 及び C は、ポビドンの溶液により成分を湿った顆粒状にして、その後ステアリン酸マグネシウムを加えて圧縮することにより調製した。

#### 【0055】

11

12

アビセル (avicel) PH101	60
ポビドン (B. P. )	15
デンブングリコール酸ナトリウム	20
ステアリン酸マグネシウム	5
	<hr/>
	500
製剤 C	
	mg/錠
活性成分	250
乳糖 (B. P. )	200
デンブン	50
ポビドン	5
ステアリン酸マグネシウム	4
	<hr/>
	359

以下の製剤D及びEは、混合した成分の直接圧縮により調製した。 \* 【0056】

## 製剤 D

	mg/錠
活性成分	250
予めゼラチン化したデンブンNF15	150
	<hr/>
	400

## 製剤 E

	mg/錠
活性成分	250
乳糖 (B. P. )	150
アビセル	100
	<hr/>
	500

## 製剤 F (放出制御製剤)

この製剤は、成分をポビドンの溶液により湿った顆粒状にしてステアリン酸マグネシウムを加えた後圧縮して調製

※製した。

【0057】

	mg/錠
活性成分	500
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (メトセル (Methocel) K2M プレミアム)	112
乳糖 (B. P. )	53
ポビドン (B. P. )	28
ステアリン酸マグネシウム	7
	<hr/>
	700

薬剤の放出は約6ないし8時間の間に起こり、12時間後には完了する。

【0058】実施例2：カプセル製剤

## 製剤 A

カプセル製剤を、上記実施例1の製剤Dの成分を混合し★

★で、二つの部分からなる硬いゼラチンカプセルに充填して調製した。製剤B (以下の) は、同様の方法で調製した。

【0059】

## 製剤 B

	mg/カプセル
活性成分	250
乳糖 (B. P. )	143
デンブングリコール酸ナトリウム	25
ステアリン酸マグネシウム	2
	<hr/>
	420

## 製剤 C



活性成分  
マクロゲル400 (B. P.)

mg/カプセル  
250  
350  
600

製剤Cのカプセルは、マクロゲル4000 (B. P.)  
を溶融し、活性成分をその溶融物中に分散させ、その融  
成物を二つの部分からなる硬いゼラチンのカプセルに充\*

\* 填して調製した。  
【0060】

#### 製剤 D

活性成分  
レシチン  
落花生油

mg/カプセル  
250  
100  
100  
450

製剤Dのカプセルは、活性成分をレシチンと落花生油に  
分散させその分散液を柔らかい弾力のあるゼラチンの  
カプセルに充填して調製した。

【0061】製剤 E (放出制御カプセル)

以下の放出制御カプセルは、成分a、b及びcを押出機※

※を用いて成形した後、押出し物を球体化し、乾燥を行い  
調製した。乾燥された小丸薬は、放出制御膜 (d) でコ  
ートされ、二つの部分からなる硬いゼラチンのカプセル  
に充填した。

(a) 活性成分  
(b) 微結晶セルロース  
(c) 乳糖 (B. P.)  
(d) エチルセルロース

mg/カプセル  
250  
125  
125  
13  
513

#### 実施例3：注射製剤 製剤A

活性成分  
0.1M塩酸溶液又は  
0.1M水酸化ナトリウム溶液で  
滅菌水を加えて

mg  
200  
pH4.0~7.0  
10ml

活性成分を水 (35~40℃) の大部分に溶解し、pH  
を塩酸又は水酸化ナトリウムを用いて4.0~7.0に  
調整する。このバッチを水で10ミリリットルにした  
後、滅菌した微細孔 (micropore) フィルター★

★を通して10ミリリットルの琥珀色のガラスバイアル  
(タイプ1) にいれ滅菌した蓋とオーバーシールで密封  
する。

【0062】

#### 製剤B

活性成分  
滅菌、発熱物質フリー、pH7ホスフェート緩衝液を加えて25ml

125mg

#### 実施例4：筋肉内注射

活性成分  
ベンジルアルコール  
グリコフロル (glycofurol) 75  
注射用水を加えて

200mg  
0.10g  
1.45g  
3.00ml

活性成分をグリコフロルに溶解する。これにベンジルア  
ルコールを加え溶解し、水を加えて3.0ミリリットル  
にする。この混合物を滅菌微細孔フィルターを通した後☆

☆滅菌した3ミリリットルの琥珀色のガラスバイアル (タ  
イプ1) に密封する。

【0063】

#### 実施例5：シロップ

活性成分  
ソルビトール溶液  
グリセロール

250mg  
1.50g  
2.00g

15

16

安息香酸ナトリウム

0.005g

風味料、ピーチ17.42.3169

0.0125ml

精製水を加えて

5.00ml

活性成分をグリセロールと大部分の精製水の混合物に溶  
かす。この水溶液に安息香酸ナトリウムの水溶液を加  
え、ついでソルビトール溶液及び最後に風味料を加え \*

る。体積を精製水で調整してよく攪拌する。  
【0064】

実施例6：座薬

活性成分

mg/カプセル座薬

硬質脂肪 (Witepsol H15

250

-Dynamit Nobel)

1770

2020

Witepsol H15の5分の一を最高45℃にお  
いてスチームジャケット付パンの中で溶かす。活性成分  
を2001M篩を通し、溶融基材に切断ヘッドを備えた  
シルバーソン (Silverson) を用いて混合し、  
滑らかな分散液を得る。この混合物を45℃に保ち、残  
りのWitepsol H15をこの懸濁液に加え攪拌 ※

※し、均質な混合物にする。すべての懸濁液を2501m  
ステンレス鋼スクリーンを通し、攪拌し続けながら40  
℃まで冷やす。38℃ないし40℃の温度で、この混合  
物2.02グラムを適当な2ミリリットルのプラスチッ  
ク型に充填する。この座薬を室温にまで冷やす。

【0065】

実施例7：ベッサリー

活性成分

mg/ベッサリー

無水デキストロース

250

じゃがいもデンプン

380

ステアリン酸マグネシウム

363

7

1000

上記の成分を直接混合し、その混合物を直接圧縮するこ★ ★とによりベッサリーを調製する。

フロントページの続き

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>

識別記号

庁内整理番号

FI

技術表示箇所

(C07D 411/04

239:47

327:04)

(72) 発明者 ブレンダン・アレキサンダー・ラーダー  
イギリス国、ビーアール3・3ビーエス、  
ケント、ベッケンハム、サウス・エデン・  
パーク・ロード、ラングレイ・コート (番  
地なし)、ザ・ウエルカム・ファンデーシ  
ョン・リミテッド内

(72) 発明者 シャーロン・ダウン・ケンア  
イギリス国、ビーアール3・3ビーエス、  
ケント、ベッケンハム、サウス・エデン・  
パーク・ロード、ラングレイ・コート (番  
地なし)、ザ・ウエルカム・ファンデーシ  
ョン・リミテッド内